

高気圧・高濃度酸素への曝露がⅡ型コラーゲン誘導関節炎ラットに及ぼす影響

石原 昭彦¹、永友 文子¹、顧 寧¹、藤野 英己²、近藤 浩代³、武田 功⁴

(¹京都大・院・人間・環境学、²神戸大・院・保健学、³名古屋女子大・家政、⁴姫路獨協大・医療保健)

Effects of exposure to hyperbaric oxygen on oxidative stress in rats with type II collagen-induced arthritis

Akihiko Ishihara¹, Fumiko Nagatomo¹, Ning Gu¹, Hidemi Fujino², Hiroyo Kondo³ and Isao Takeda⁴

(¹Grad Sch Human Environ Stud, Kyoto Univ, ²Kobe Univ Grad Sch Health Sci, ³Fac Human Life Environ Sci, Nagoya Women's Univ and ⁴Fac Health Care Sci, Himeji Dokkyo Univ)

【目的】リウマチなどの関節炎では、酸化ストレスの産生が増大しており、活性酸素による組織破壊が痛みや症状の増悪を引き起こしている。本研究では、1.25 気圧 (950 mm Hg)、酸素濃度 36% の環境を維持できる「高気圧・高濃度酸素チャンバー」を用いた高気圧・高濃度酸素 (hyperbaric oxygen, HBO) への曝露が、Ⅱ型コラーゲン誘導関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) ラットの酸化ストレスにどのような影響を与えるのかについて検討した [1]。

【方法】生後 9 週齢の Dark Agouti (DA) 雌ラットを、対照 (CON) 群、関節炎 (CIA) 群、関節炎 + 高気圧・高濃度酸素 (CIA+HBO) 群に分けた (各群とも 6 匹)。CIA 群と CIA+HBO 群には、ウシⅡ型コラーゲンを接種した。接種後、CIA+HBO 群を、1 日 6 時間、3 週間にわたって 1.25 気圧・酸素濃度 36% の環境に曝露した。CON 群と CIA 群は、1 気圧 (760 mm Hg) ・酸素濃度 21% 曝露の環境で飼育した。期間終了後にペントバルビタールナトリウム麻酔下で採血を行い、Free Radical Analytical System 4 (FRAS4) を用いて酸化ストレス度と抗酸化力を測定した。また、ELISA 法によって C-reactive protein (CRP) を測定した。関節炎の重症度を示す関節炎スコアは、指関節の腫脹を、0 点：腫脹なし、1 点：2 指以下の腫脹、2 点：3 指の腫脹、3 点：4 指の腫脹、4 点：全指の腫脹、また、手の甲の腫脹を、0 点：腫脹なし、1 点：軽度の腫脹、2 点：中等度の腫脹、3 点：やや重度の腫脹、4 点：重度の腫脹、として算定した。さらに、発赤がみられるものについては、1 点：軽度の発赤、2 点：重度の発赤、として加算した (したがって、1 肢あたり 10 点満点、4 肢合計で 40 点満点として算定した)。

【結果】CIA 群と CIA+HBO 群は、Ⅱ型コラーゲンを接種して約 2 週間後に関節炎を発症した。CIA 群と CIA+HBO 群の体重は、CON 群に対してⅡ型コラーゲンを接種して 3 週間後に低値を示した。CIA 群の酸化ストレス度と CRP は、他の 2 群に対して有意に高値

を示した。CON+HBO 群の酸化ストレス度は CON 群に対して高値を示した。CON 群と CIA+HBO 群の CRP には有意な差は認められなかった。抗酸化力については、3 群間で有意な差は認められなかった。また、CIA 群と CIA+HBO 群の関節炎スコアには有意な差は認められなかった。

【考察】Ⅱ型コラーゲン誘導関節炎 (CIA) は、ヒトのリウマチ関節炎に類似した病態を示すことから、リウマチ関節炎モデルとして幅広く研究に用いられている。本研究に用いた DA ラットは、Ⅱ型コラーゲン接種後、約 2~3 週間で 74~100% の個体が関節炎を発症する (日本 SLC 株式会社)。発症初期の関節内では、リンパ球やマクロファージなどの白血球が遊走し、活性酸素の過剰な産生と炎症性サイトカイン (IL-6 や TNF- α など) の放出が生じる。また、炎症による滑膜の増殖や関節液の貯留などが起こり、関節内圧の上昇がみられる。これらのことから、炎症を起こしている関節内は、低酸素状態になっていると考えられる。本研究で用いた「高気圧・高濃度酸素チャンバー」は、気圧と酸素濃度の両方を上昇させるので、体内 (特にリンパ液や血漿) に溶け込む「溶解酸素」を増大させることができる。さらに、酸素分圧の上昇や血管の拡張によって血流量を増大させることができる。このような変化は、有酸素的な代謝を活発にする。したがって、低酸素状態にある関節炎の滑膜組織に十分な酸素を供給することができると考えられる。

【結論】高気圧・高濃度酸素への曝露は、関節炎ラットの発症初期における酸化ストレスと CRP を低下させた。これは、高気圧・高濃度酸素への曝露が有酸素的な代謝を向上させて、過剰な活性酸素を取り除いたことによるものと結論される。

[1] Nagatomo F, et al. Effects of exposure to hyperbaric oxygen on oxidative stress in rats with type II collagen-induced arthritis. Clin Exp Med, 10: 7-13, 2009.